Der primäre Leberkrebs.



Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Josef Runte

aus

Limburg (Lahn).

Würzburg.
Anton Boegler'sche Buchdruckerei
1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrath Prof. Dr. von Rindfleisch.

Seiner lieben Mutter

sowie dem

Andenken seines lieben Vaters

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

vom **Verfasser.**



Zu den verhältnismässig sehr häufig von Krebs ergriffenen Organen des menschlichen Körpers gehört unstreitig die Leber. Während aber manche Organe, wie der Magen, Mastdarm, fast immer primär von Krebs befallen werden, erkrankt die Leber jedoch in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle sekundär, und man beobachtet besonders oft im Anschluss an Carcinome des Magens, Pankreas, speciell aber des Mastdarms Lebercarcinome. Eine Zeit lang war man daher der Ansicht, dass es überhaupt keine primären Lebercarcinome gäbe, sondern, dass alle Carcinome der Leber durch Metastase entstanden seien. Wenn nun auch primäre Lebercarcinome selten sind, so kann doch an deren Vorkommen nicht mehr gezweifelt werden. In den letzten Dezennien sind von Fetzer, Wulff, Siegenbeck van Henkelom, Harris, Weigert, Schüppel, Hanot und Gilbert, Hansemann, Rohwedder, Nölker, Naunyn Fälle von primärem Lebercarcinom konstatiert und veröffentlicht worden. Durch die Untersuchungen und Forschungen auf diesem Gebiet ist es uns jetzt sogar möglich aus dem histologischen Bilde der Leber zu schliessen, ob es sich um primäres Carcinom oder um eine Metastase handelt.

Im folgenden sei mir im Anschluss an ein mir von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat von Rindfleisch zur Verfügung gestelltes Präparat eine kurze Abhandlung über primären Leberkrebs gestattet.

Bevor ich zur Beschreibung meines Präparates komme, will ich auf die den primären Leberkrebs behandelnde Litteratur näher eingehen.

Ziegler teilt in seinem Lehrbuche der pathologischen Anatomie die primären Leberkrebse in 3 Hauptformen ein, von denen er sagt: »Die erste Hauptform bilden jene Fälle, in denen sich nur ein Knoten oder einige wenige Knoten entwickeln (Cancer massif), welche da oder dort, am häufigsten im rechten Leberlappen ihren Sitz haben. Der einzelne Knoten, der eine bedeutende Grösse erlangen kann, ist meist kugelig und besteht aus einem bald weichen, bald derben weissen oder leicht geröteten Gewebe, das von der Schnittfläche mehr oder weniger, mitunter jedoch nur wenig Saft abstreichen lässt.

Das Gewebe des Tumors ist sichtlich verdrängt und verschoben, die Gallengänge und die Gefässe sind oft komprimiert. An anderen Stellen geht der Tumor allmählich in das Lebergewebe über und bricht zuweilen auch in die grossen Gefässstämme oder auch in grosse Gallengänge ein. Grosse Knoten enthalten im Innern oft nekrotische und erweichte Herde, sowie Hämorrhagien. Liegt der Krebs unter der Serosa und wird in seinem Innern ein Teil des zerfallenen Lebergewebes resorbiert, so erhält der Knoten an der Oberfläche eine Delle. Bilden sich im Laufe der Zeit Metastasen innerhalb der Leber, so kann die Leber von zahlreichen Knoten durchsetzt werden (Cancer nodulaire). Die zweite Hauptform des primären Leberkrebses ist ein Krebs, der sich unter dem Bilde einer cirrhotischen Leber darstellt, deren zwischen derben Bindegewebszügen gelegenen Parenchyminseln zu einem Teil aus weisslichem oder bräunlichem Krebsgewebe bestehen, so dass man von einer krebsigen Cirrhose oder einem cirrhoseartigen Krebs (cancer avec cirrhose) sprechen kann. Bei der dritten

Hauptform des Leberkrebses ist das periportale Bindegewebe der Sitz der Krebsknoten und man sieht danach die Pfortaderäste bekleidet von weissen, schwellenden, dicht an einander gelagerten, unter einander verschmelzenden Knoten, die längs der grösseren Pfortaderäste gross, in den feineren Verzweigungen nur klein sind«.

QUINCKE-HOPPE-SEYLER unterscheiden ebenfalls 3 Formen von primärem Leberkrebs, nämlich einen massiven, einen knotenförmigen und einen infiltrierten Leberkrebs. Während ZIEGLER den massiven und knotenförmigen Krebs als eine Hauptform beschreibt, trennen QUINCKE-HOPPE-SEYLER diese beiden Krebse von einander. Den cancer avec cirrhose rechnen beide Autoren in die Gruppe der Adenocarcinome.

SCHÜPPEL teilt den primären Leberkrebs in einen massiven und infiltrierten Krebs ein, giebt jedoch auch zu, dass der primäre Leberkrebs in Form von Knoten auftreten kann. Der infiltrierte Krebs zeigt nach SCHÜPPEL ein sehr charakteristisches Bild und dieser Autor beschreibt den Krebs folgendermassen »Wir finden hierbei die Leber in allen ihren Abschnitten gleichmässig und zwar recht ansehnlich vergrössert, etwa bis zum doppelten ihres ursprünglichen Umfangs. Die äussere Gestalt des Organs bleibt dabei in ihren gröberen Umrissen erhalten. Der seröse Ueberzug der Leber erscheint ziemlich gleichmässig getrübt, etwas verdickt, stellenweise treten lockere Verwachsungen mit Nachbarorganen auf. Die Leberoberfläche ist überall mit flachen, rundlichen Höckern versehen, welche den Durchmesser einer Erbse oder kleinen Kirsche besitzen. Zwischen den Höckern ist die Serosa eingezogen. Sonach würde die Leber von aussen betrachtet den Eindruck einer granulierten Leber machen, nur dass die Höcker an ihrer Oberfläche grösser und von blasserer Farbe sind, als bei jener. Auch das Verhalten der Schnittfläche erinnert

unwillkürlich an die cirrhotische Leber, denn dieselbe zerfällt in lauter Läppchen oder Acini von 2—4 fachem Durchmesser eines normalen Leberläppchens. Die Läppchen sind durch breite Züge eines derben, sehnig glänzenden Fasergewebes von einander gesondert und treten als weiche schwellende Masse ein wenig über das Niveau des Schnittes hervor, während die interlobulären Bindegewebsmassen entsprechend eingesunken erscheinen. Die ursprüngliche Leberfarbe ist fast ganz verschwunden, denn die Läppchen haben eine weissliche oder durch Gallenimbibition gelbliche bis grünliche Farbe angenommen. Ihr Gewebe ist lockerer, saftiger, markiger als das Lebergewebe. Die interacinösen Bindegewebssepta, an sich von weisser Farbe, erscheinen bei stärkerem Blutgehalte blass rosenrot bis hochrot gefärbt, so dass die Schnittfläche in der That ein sehr farbenreiches Bild gewährt. In einzelnen Fällen ist das Lebergewebe fast spurlos verschwunden, nur das Mikroskop lässt hier und da noch einen kleinen Rest davon entdecken. Es ist gleichsam die Leber als solche geschwunden und durch eine ähnlich gestaltete Krebsmasse ersetzt, jeder Leberacinus durch einen Krebsacinus substituiert worden. Von der Schnittfläche einer solchen Leber lässt sich derselbe rahmige Krebssaft ausdrücken, wie aus jedem gewöhnlichen Krebsknoten. Die so ausgedrückten Krebsläppchen lassen schon mit Hülfe der Lupe eine schwammige oder fein netzförmige Struktur erkennen«.

Eine besondere Neigung zur Entartung durch fettige Degeneration zeigt nach Schüppel nur der massive Krebs, während der infiltrierte nur äusserst selten durch Verfettung der Krebszellen degeneriert.

Histologisch betrachtet, können die Carcinome aus polymorphen Zellen zusammengesetzt, reine Carcinome darstellen, die in die Gruppe des Carcinoma simplex oder des Carcinoma medullare gehören, oder sie können

Adeno-Carcinome sein, die aus Cylinderzellen aufgebaut sind. (Ziegler).

Eine äusserst auffällige Thatsache ist, dass sich sehr häufig mit dem primären Carcinom der Leber Cirrhose verbunden findet. Diese kann so stark entwickelt sein, dass weniger die Krebsbildung als die Cirrhose in den Vordergrund tritt. In letzteren Fällen spricht man dann von carcinomatöser Lebercirrhose. Da bei sekundärem Leberkrebs sich nur selten Cirrhose findet, so kann man wohl der Meinung sein, dass beide Erkrankungen in einem gewissen Zusammenhang stehen. Man kann zweierlei vermuten: Entweder entsteht die Krebsbildung sekundär infolge der Cirrhose oder die Krebsbildung entsteht primär und die Cirrhose sekundär. Was die erstere Möglichkeit betrifft, so sind in der Litteratur hierüber mehrere Beobachtungen gemacht worden. Hanot und Gilbert beobachteten einen Fall, in dem sich an eine ein Jahr lang bestehende Cirrhose ein primäres Carcinom entwickelte. Auch Siegenbeck van Henkelom erwähnt zwei Fälle, in denen man die Cirrhose für die primäre Erkrankung halten kann. Bei dem einen Fall handelte es sich um einen Kranken, wo die ersten Klagen (Ikterus, Ascites, Epistaxis) auf Lebercirrhose hinwiesen und der dann durch Carcinoma hepatis idiopathicum ad mortem kam; bei dem anderen Fall ist jedoch nur möglich die Vermutung auszusprechen, dass der Patient, bevor er an Krebs erkrankte, schon an Lebercirrhose litt, da er ein Potator war. Nölke vertritt in seiner Dissertation »Ueber einen Fall von primärem Leberkrebs« die Ansicht von Prof. Heller, welcher in Bezug auf den ätiologischen Zusammenhang zwischen Cirrhose und dem primären Leberkrebs annimmt: »Dass die schliesslich zur Krebsbildung führenden Wucherungsvorgänge an den Leberzellen sich als Versuch zur Regeneration von Lebergewebe an Stelle des durch die

Bindegewebswucherung massenhaft zu Grunde gegangenen aufzufassen seien«. Ebenso ist PERLS in seiner Abhandlung: »Zur Histologie des Lebercarcinoms« der Meinung, dass nach den von ihm beobachteten Präparaten die Cirrhose die primäre und die Krebsbildung die sekundäre Erkrankung sei. Dieser Autor sagt darüber: »Dass die Entstehung des Carcinoms überall eingeleitet wird von einer periportalen Bindegewebswucherung, dass letztere grössere und kleinere unregelmässige Häufchen von Leberzellen abschnürt und diese abgeschnürten Leberzellen sich einfach infolge der »Einsargung« oder unter gleichzeitiger Wirkung eines inficierenden resp. disponierenden Stoffes zu Carcinomzellen umbilden, während die Gallenwege selbst in der Mitte der Geschwulst fast ganz intakt geblieben sind.

Ueber eine ganz ähnliche Beobachtung berichtet ROHWEDDER. Derselbe fand in seinem Präparate »kleinzellige Wucherung von grösseren Rundzellenhaufen der Glisson'schen Kapsel, die sich zwischen die Randzellen der Leberzellenbalken vorschiebt«. Durch diesen Vorgang werden kleinere Häufchen von Leberzellen »eingesargt« und diese »geben den Grundstock für die Krebsentwicklung ab«.

Jedoch auch der Ansicht, dass die Cirrhose Folge der Carcinombildung sei, huldigen einige Autoren und es sind verschiedene Ansichten hierüber veröffentlicht worden. In seinen »Beiträgen zur Histogenese des Leberkrebses« hat FETZER zwei Fälle von primärem Leberkrebs beschrieben. Für den ersten Fall lässt er es dahingestellt, »ob der Krebsentwicklung ein cirrhotischer Prozess, d. h. eine Wucherung des interacinösen Bindegewebes voraufgegangen ist, oder ob die letztere gleichzeitig mit der krebsigen Entartung vor sich ging und mit der letzteren die gleiche Ursache hatte«. Für seinen zweiten Fall nimmt er jedoch an, dass die Bindegewebs-

wucherung im Anschluss an die Krebsentwicklung entstanden, also die Folge der letzteren sei. Zu dieser Ansicht gelangt er durch das eigentümliche Verhalten des Bindegewebes. Dasselbe fand sich nicht, wie bei der Cirrhose, zwischen den einzelnen Acinis, sondern nur das Krebsstroma zeigte durch derbe Bindegewebszüge starke Verdickung. Ferner war das Bindegewebe nur in den erkrankten Partien der Leber vermehrt.

Denselben Standpunkt wie FETZER für seinen zweiten Fall vertritt HÖLKER für einen von ihm beobachteten Fall. Die Gründe für seine Ansicht sind zum Teil dieselben wie die von FETZER angegebenen. Ebenso wie letzterer Autor erwähnt er, dass in seinem Präparate das Bindegewebe da nicht gewuchert erscheint, wo es gewöhnlich bei Cirrhose vermehrt ist, und dass die nicht erkrankten Teile der Leber keine cirrhotischen Wucherungen zeigen. Auch »zeigt das Bindegewebe nicht die charakteristische Beschaffenheit. Es ist an vielen Stellen ein Schleimgewebe, das ausserdem zum weiteren Unterschied von der eigentlichen Cirrhose an den meisten Stellen arm, ja sogar frei von neugebildeten Gallengängen ist«. Weiterhin »ist die Bindegewebsentwicklung in den Centren der Herde, also in den ältesten Partien eine viel reichlichere als in der Peripherie, wo sich die frische Krebswucherung befindet«.

Aus den oben angeführten Beispielen ersieht man, dass wohl beides vorkommen kann, dass die Cirrhose sowohl als die primäre als auch als die sekundäre Erscheinung auftreten kann. Jedoch scheinen die Fälle, in denen sie die primäre Erkrankung darstellt, die häufigeren zu sein. Dafür spricht auch der Umstand, dass der primäre Leberkrebs häufig Potatoren befällt.

QUINCKE sagt über den Zusammenhang von Cirrhose und primärem Leberkrebs: „Die Cirrhose kann verschiedene Ursachen bei Leberkrebs haben. Meist ist sie

wohl das Produkt desselben Agens, welches die Krebsbildung erzeugt, entsteht also gleichzeitig damit; doch kann sie derselben wohl auch vorausgehen bei Potatorium und bei Gallenstauung infolge Verstopfung des Ductus choledochus«. Dass der Leberkrebs die Ursache von Cirrhose sei, scheint diesem Autor unwahrscheinlich.

Eine weitere näher zu besprechende Frage ist die des Zusammenhangs zwischen Adenom und Carcinom. Unter einem Adenom versteht man eine von den Drüsen ausgehende Geschwulst, die zwar denselben Bau wie eine Drüse zeigt, sich jedoch dadurch von einer normalen Drüse unterscheidet, dass die einzelnen sie konstituierenden Drüsen unregelmässige Form und Anordnung zeigen. Geheimrat von Rindfleisch hat im Jahre 1864 zuerst eine von ihm und Griesinger beobachtete Geschwulst beschrieben, die er als Leberadenoid bezeichnete. Dieses Leberadenoid ist eine Neubildung, die im Wesentlichen auf eine Hyperplasie der Leberzellen mit eigentümlicher Anordnung der neugebildeten Zellen in Form hohler Cylinder mit gallig-schleimigem Inhalt beruht. Ausser von Geheimrat von Rindfleisch sind dann in späterer Zeit noch mehrere Leberadenome beobachtet worden unter andern von Greenfield, Kelsch und Kiener, Birch-Hirschfeld. Das Leberadenoid hat nun seit seiner Entdeckung das grösste Interesse der pathologischen Anatomen speciell wegen seiner Beziehung zum primären Leberkrebs erregt. Während einige Autoren das Leberadenom von dem Lebercarcinom scharf trennen, glauben andere Autoren, dass man eine scharfe Grenze zwischen beiden Erkrankungen nicht ziehen könne, dass vielmehr ein allmählicher Uebergang zwischen Adenom und Carcinom bestehe. Für letztere Annahme spricht besonders die Thatsache, dass man in den Präparaten von primärem Leberkrebs manchmal Stellen findet, die erhaltenes Adenomgewebe erkennen lassen.

Schüppel sagt über die oben erwähnten Beziehungen folgendes: »Unsere eigenen in dieser Richtung angestellten Untersuchungen haben uns zu der Ansicht geführt, dass von der partiellen, herdweisen Hyperplasie der Leberzellen zu der sogenannten multiplen, knotigen Hyperplasie von Lebergewebe (Friedreich) und von dieser zu den eigentlichen Adenomen der Leber ein ganz allmählicher Uebergang stattfindet, weiter, dass ein allmählicher Uebergang vom Adenom zu dem wahren (primären) Krebs der Leber existiert und dass das erstere unter gewissen Umständen, z. B. wenn es in Reizung versetzt, oder sonst zu schnellerem Wachstum angeregt wird, sofort in den letzteren übergehen, die typische Neubildung von Drüsenepithelzellen und Drüsenschläuchen sofort in die atypische, krebsige Wucherung umschlagen kann. Das Adenom ist gleichsam die Vorstufe für den primären Krebs. Die Neubildung kann auf dieser Stufe für immer, für längere oder kürzere Zeit verharren, sie kann aber auch früher oder später in Krebs übergehen«.

Birch-Hirschfeld hält in seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie das Leberadenom für den Boden, auf dem sich der primäre Leberkrebs entwickelt und zwar motiviert er dies folgendermassen:

»Wenn auch die Entwicklung dieser seltenen Leberkrebse noch nicht genügend in ihren Einzelheiten verfolgt worden ist, so können wir doch mit ziemlicher Gewissheit annehmen, dass der erste Anfang des Drüsenzellenkrebses der im Vorhergehenden beschriebenen Adenombildung der der knotigen Hyperplasie entspricht«.

Es erübrigt nun noch auf die Frage der Histogenese des primären Leberkrebses einzugehen. Schon im Jahre 1866 hat Naunyn im Archiv für Anatomie und Physiologie eine Abhandlung über die Entwicklung des Leberkrebses veröffentlicht. In derselben beschreibt er einen Fall von primärem Leberkrebs, in dem er die Entstehung

des Carcinoms auf feine Wucherung der Gallengangsepithelien zurückführen konnte; auch glaubte er an manchen Stellen seines Präparates einen direkten Uebergang von Leberzellen in Krebszellen annehmen zu können. Es handelte sich um ein Carcinom der Leber und der Gallenblase. Der Ductus choledochus war durch einen Stein verschlossen. Die kleinen Gallengänge waren an manchen Stellen erweitert. Neben den an und für sich vergrösserten Epithelien dieser Gallengänge fielen wieder einzelne Epithelien ganz besonders, sowohl wegen ihrer Grösse, als auch durch ihre besonders grossen Kerne auf. Die erweiterten Gallengänge konnte Naunyn bis zur Neubildung verfolgen. Starke Bindegewebszüge zogen in das Innere eines Leberacinus und teilten denselben in viele Hohlräume. Weiterhin sagt dann Naunyn: »Diese Hohlräume kommunicieren vielfach untereinander, zeigen bald nach allen Richtungen hin gleiche Durchmesser, bald überwiegt ein Durchmesser erheblich und sie stellen ein dementsprechendes Netzwerk dar. Es ist dasselbe Bild, wie man es auch in früheren Stadien der diffusen chronischen Hepatitis nicht selten sieht, nur sind im vorliegenden Fall die Hohlräume erheblich grösser und während dieselben dort von Leberzellen erfüllt sind, ist hier in der Mitte der Hohlräume ein Lumen bemerklich, während die hohle Fläche derselben bekleidet wird von einem Epithelium. Dasselbe gleicht in jeder Beziehung dem des Gallengangs, dessen Verfolgung hierher führt. Nur selten gelingt es den Uebergang desselben (Gallengang) in den Acinus deutlich zu beobachten. Man sieht dann wie das Epithelium des Gallengangs in das jene Hohlräume auskleidende kontinuierlich übergeht, während sich andrerseits das Lumen des Gallengangs zu dem des letzteren erweitert. Gegen die Peripherie der Geschwulst hin werden die erwähnten Hohlräume kleiner, die sie

trennenden Septa dünner und zarter. In den Hohlräumen ist ein centrales Lumen nur noch hier und da als schmaler Spalt sichtbar, meist sind sie ganz von den beschriebenen grossen Epithelzellen ausgefüllt. An solchen (nämlich den feinen Schnitten) sieht man, dass sich gegen die Peripherie der Geschwulst hin die neugebildeten Zellen in bald scheinbar durcheinander verlaufenden, bald netzartig verflochtenen kurzen Reihen anordnen, wie sie meist die Leberzellen an dieser Stelle bilden. Häufig schieben sich diese Reihen zwischen die Leberzellenhaufen ein; an anderen Stellen aber sieht man, wie eine Reihe neugebildeter Zellen in eine Leberzellenreihe übergeht. Hier ist die Grenze des Neoplasmas, d. h. was Leberzelle, was neugebildete Zelle, ist schwer zu bestimmen. Es scheint, als ob die Leberzellen unter Vergrösserung ihres Kernes und Aufhellung des hier stets stark körnig getrübten Zellinhalts zu Zellen des Neoplasmas werden«.

Eine sichere Beobachtung über die Umwandlung von Leberzellen in Krebszellen hat weiterhin im Jahre 1868 in seiner bereits obenerwähnten Dissertation Fetzer veröffentlicht, er sah, dass sich zwischen dem gesunden Lebergewebe und dem Krebsgewebe ein eigentümliches Zwischengewebe fand. An die normalen Leberzellenbalken schlossen sich solche, die besonders durch Vergrösserung der Zellen verbreitert waren. Die Zellen selbst, deren Kerne normal, liessen einen feinkörnigen Inhalt erkennen. Manchmal waren die Leberzellenbalken auch dadurch vergrössert, dass die Zellen in doppelter Reihe gelagert waren. Sämtliche Zellen dieser Leberzellenbalken zeigten eine schwächere gallige Färbung. Gegen das Krebsgewebe nahmen diese verbreiterten Leberzellenbalken eine mehr rundliche Gestalt an. In diesen runden Balken zeigten die Zellen die Anordnung wie Cylinderepithel. Adenomähnlichen Bau hatten diese

runden Haufen nicht, da kein Drüsenlumen sich vorfand. Weiter gegen die Krebszellen hin verwischten sich die Zellgrenzen, ihr Protoplasma hellte sich auf und von der galligen Imbibition blieb nichts mehr übrig. Ferner traten durch Verschmelzung der Leberzellen grössere Protoplasmaklumpen auf und auch Stellen, an denen sich das Protoplasma um die Kerne herumgruppierte. Die dadurch entstandenen Zellen zeigten den Charakter der Krebszellen. Aehnlich schildert WULFF zwei Präparate, an denen er den Uebergang der Leberzellen in Krebszellen konstatieren konnte. Ueber sein erstes Präparat sagt dieser Autor, nachdem er die Verbreiterung der Leberzellenbalken gegen die Geschwulstmasse beschrieben hat, folgendes: »So schwer es nun auch ist, überall diesen Zusammenhang zwischen Leber- und Krebsgewebe direkt nachzuweisen, so kann man doch unschwer einzelne Stellen auffinden, wo das Bild des Uebergangs auf's allerdeutlichste in die Augen fällt. Die gelbliche Farbe der sich gegen die Geschwulst hin sehr verbreiternden Leberzellenbalken wird allmählich heller und der Kern der Leberzelle vergrössert sich und nimmt allmählich ganz die Beschaffenheit der definitiven Leberzellenkerne an, so dass 2 bis 3 und wenn schon vorher Teilungen der Kerne stattfanden, auch mehrere Kerne der Art entsprechend der Anordnung der Zellen in den Leberzellenbalken nebeneinander liegen. An vielen Stellen bemerkt man weiter noch, dass diese so angeordneten und aufgehellten Protoplasmamassen, wo sie an Farbe schon den Krebszellen gleichen, Andeutungen von neugebildeten Zellengrenzen zeigen, wo dann diese neuen Zellen kleiner als die der vorhandenen Leberzellen der Umgebung sind, und einerseits die vorhandenen modificierten Kerne an sich tragen, andrerseits aber auch anfänglich ohne bemerkbaren Kern als helle granulierte Massen auftreten, die dann erst

weiter vorgerückt gegen das Krebsgewebe hin einen solchen erkennen lassen«. Das zweite Präparat WULFF's lässt den Uebergang der Leber- in Krebszellen im Allgemeinen geradeso verfolgen, jedoch mit dem Unterschiede, dass die Leberzellenbalken zuerst in Adenome übergehen.

Im ZIEMSSEN'schen Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie beschreibt SCHÜPPEL in fast gleicher Weise wie die beiden obenerwähnten Autoren den Vorgang der krebsigen Transformation der Leberzellen. Bei ihm lesen wir: »Zunächst macht sich eine Vergrösserung der Leberzellen bemerklich, wodurch die betreffenden Zellenbalken sich merklich verbreitern. Die radiär verlaufenden Leberzellenreihen sondern sich von ihren seitlichen Nachbarn, indem die queren Verbindungsstücke zwischen jenen Reihen eingezogen werden. Die Contouren der vergrösserten Leberzellen werden undeutlich, scheinen sich sogar ganz zu verlieren, der ganze Leberkomplex scheint sich somit zu einem gleichartigen Protoplasmaballen mit einer entsprechenden Zahl von Kernen umzuwandeln. In diesen Zellenkomplexen findet nunmehr eine Vermehrung der vorhandenen Kerne durch Teilung auf etwa die doppelte bis vierfache Zahl der ursprünglich vorhandenen Kerne statt. Um die jungen Kerne gruppiert sich das Protoplasma, es treten neue, wenn auch ziemlich undeutliche Grenzlinien zwischen den jetzt in vermehrter Menge vorhandenen Zellen auf. Gleichzeitig nehmen die jungen Zellen manchmal eine solche Anordnung an, dass sie wie die Epithelien eines Drüsenschlauchs kreisförmig um das centrale Lumen des letzteren gelagert erscheinen. Die Zellvermehrung schreitet sehr bald in atypischer Weise fort und da, wo früher ein Leberzellenbalken von Capillaren umrahmt gesehen wurde, sehen wir jetzt einen weiten rundlichen ei- oder walzenförmigen Hohlraum-Alveolus, welcher mit

einem Zellenbalken von dunkelkörnigem Aussehen vollständig erfüllt ist.

ROHWEDDER lässt in seiner Dissertation »der primäre Leberkrebs und sein Verhältnis zur Lebercirrhose« die krebsige Umwandlung auf folgende Weise zu Stande kommen:

»Durch das kleinzellige Infiltrat der Cirrhose werden die Leberzellen einzeln oder in kleinen Gruppen aus ihrem Acinus herausgelöst. Ihre Contouren werden undeutlich; die Kerne beginnen sich zu teilen und sammeln sich in grösserer Zahl in Riesenzellen an, deren Protoplasma etwas aufgehellt, und die an Grösse die Leberzellen um das Doppelte bis Dreifache übertreffen. Schliesslich zerfallen dieselben, das Protoplasma gruppiert sich um Kerne herum zu neuen, sehr viel kleineren Zellen, die, in atypischer Weise angeordnet, als die jungen voll entwickelten Krebselemente zu betrachten sind. Die zahlreichen Bindegewebskerne wandeln sich in feine Bindegewebszüge um und umgeben die Carcinomzellen entweder einzeln oder in kleinerer Zahl mit einer zarten festen Hülle. Die Lücken, die auf den ersten Anblick als Gefässe imponieren, sind wohl Hohlräume ohne solchen krebsigen Inhalt, da ihre Wandungen, was bei Gefässen nie der Fall ist, durch zarte Stränge netzförmig mit den Umhüllungen der Nachbarzellen verbunden sind. Während an der in Rede stehenden Peripherie der Knötchen immer neue Leberzellen von ihrem Läppchen abgetrennt und damit in die carcinomatöse Umwandlung hineingezogen werden, findet das Wachstum innerhalb derselben durch fortwährende Teilung der jungen Carcinomzellen statt. Die zu beobachtende Bisquitform der Kerne darf vielleicht als Beleg für diese Annahme gelten. Dabei nehmen die Zellen an Volumen zu; jedoch betrifft dieser Zuwachs lediglich das Protoplasma derselben, das zugleich einen

helleren Farbenton annimmt, während die Kerne bezüglich ihrer Grösse unverändert bleiben«.

Schliesslich sei noch der Fall von NÖLKE erwähnt, welcher den Uebergang der Leberzellen in Krebszellen wie folgt beschreibt: »Verfolgen wir die feineren Vorgänge dieses Uebergangs von dem erhaltenen Lebergewebe aus, so finden wir letzteres zunächst wenig verändert, die Zellen sind von normaler Grösse, ihr Protoplasma zeigt die gewöhnliche gallige Färbung, die Kerne sind einfach ohne auffällige Veränderungen. An einzelnen Stellen sind die Zellbalken durch dazwischen wucherndes Bindegewebe weiter auseinander gedrängt. Weiterhin gegen die Neubildung durchbricht diese Wucherung auch die Zellbalken und schliesst einzelne kurze Reihen von Zellen ab. Einzelne der letzteren zeigen dabei eine eigentümliche Veränderung. Sie sind auffallend gross, gequollen; ihr Protoplasma nimmt eine hellere Färbung an; die Kerne sind meist von der doppelten bis dreifachen Grösse der normalen Leberzellenkerne von rundlicher, bläschenförmiger Gestalt. Im weiteren finden wir dann diese im ganzen noch den Leberzellen gleichenden Zellen dicht aneinandergedrängt, zu grösseren, unregelmässigen Haufen, umgeben von feinen Bindegewebsfasern. Ihr Protoplasma hellt sich mehr und mehr auf; in manchen Zellen scheinen doppelte Kerne vorhanden zu sein, kleiner als die obenerwähnten, doch beträchtlich grösser als die Leberzellenkerne, in andern sieht man Reste abgelaufener Kernteilungen. Schliesslich treffen wir derartige Zellenkomplexe, die sich von den benachbarten ausgebildeten Krebsalveolen nach Form und Färbung der Zellen kaum mehr unterscheiden«.

Nunmehr komme ich zur Beschreibung meines beobachteten Falles:

Als wesentlichster Befund wurde bei der Sektion

eine mächtige Vergrösserung der gesamten Leber, besonders des rechten Leberlappens konstatiert. Die Leber war nicht nur nach Höhe und Breite, sondern auch im Dickendurchmesser hochgradig vergrössert. Schon bei äusserer Betrachtung wurde klar, dass die Vergrösserung des Organs nicht etwa durch eine secundäre metastatische Geschwulst-Erkrankung bedingt war, indem die charakteristischen buckligen Auftreibungen der Leberoberfläche, wie sie durch eingelagerte metastatische Geschwulstknoten gewöhnlich erzeugt werden, hier völlig fehlten. Dass es sich jedoch trotzdem um eine Volumenszunahme des Organs durch Geschwulsterkrankung handelte, konnte keinen Augenblick zweifelhaft sein, wenn man die mächtigen weissen Flecke in's Auge fasste, welche an der Oberfläche unter der Kapsel der Leber zum Vorschein kamen, in welchem Bereich die Oberfläche ganz seichte Erhebungen zeigte.

Durchschnitte durch die Leber gaben ein höchst interessantes farbenreiches Bild. Zunächst erschien das interstitielle Bindegewebe der Leber durchweg vermehrt und dabei teils ziegelrot, teils mehr rotbräunlich pigmentiert. Das erhaltene Lebergewebe ragte in Form verschieden grosser Granula, welche eine intensiv gelbe Farbe aufwiesen, über die Schnittfläche zwischen dem reichlichen Bindegewebe hervor. Bis dahin hatten wir es mit einer cirrhotischen Fettleber zu thun und mit Rücksicht auf die teilweise sehr grossen vorquellenden Granula mit der hypertrophischen Form der Lebercirrhose. Nun kam aber eine diffuse markige Geschwulstinfiltration hinzu, welche das hyperplastische Stützgerüst der Leber mit weichen Massen von weisslicher Farbe erfüllte. Auf grosse Strecken hin entstand dadurch eine diffuse Infiltration, innerhalb welcher statt der von dem hyperplastischen Stroma umschlossenen Lebergewebsinseln vorquellende Granula eines weisslichen Ge-

schwulstparenchyms erschienen. Da sich nun vielfache Uebergänge zwischen den gelblichen Granulis des erhaltenen Leberparenchyms und den weissen markigen Inseln von Geschwulstparenchym vorfanden, hatte man zunächst den Eindruck, als ob in einer cirrhotischen, hyperplastischen Leber infolge eines diffusen Entartungsprozesses das Leberparenchym sich successive in Geschwulstparenchym verwandle. Man hatte den Eindruck, als ob die Cirrhose zunächst zu einer Hypertrophie des Lebergewebes geführt hätte und weiter die Hypertrophie in eine carcinomatöse Wucherung übergegangen wäre. Zu dem ganzen Bilde wäre noch nachzutragen, dass nicht nur das interstitielle Bindegewebe die erwähnte Pigmentierung zeigte, sondern dass auch die Geschwulstherde nicht alle rein weiss waren, sondern alle Farbennüancen vom Rot durch gelb und braun bis zu fast melanotischer Färbung gelegentlich aufweisen; ein Umstand, der mit einiger Sicherheit auf Blutungen innerhalb der Geschwulstherde und deren weiteren Metamorphosen zurückzuführen war. Eine fast das ganze Gebiet der Pfortader einnehmende Thrombose komplicierte das Ganze. Die periportalen und retroperitonealen Lymphdrüsen in der Umgebung des Pankreas und des Magens waren sämtlich mässig geschwollen und alle rostbraun bis ziegelrot pigmentiert. Das Pankreas bot einen sehr seltsamen Anblick, indem die Form des Organs im Allgemeinen erhalten war und nur das ganze Organ riesig vergrössert erschien. Der Kopfteil des Pankreas hing allerdings an einer Stelle mit einem, an der Unterfläche der Leber gelegenen Geschwulstinfiltrat dieses Organs, welches die Kapsel durchbrochen hatte, kontinuierlich zusammen. Das Pankreas erschien sehr hart und rostbräunlich bis schwarzbräunlich pigmentiert. Auf dem Durchschnitt fanden sich ähnliche Verhältnisse wie in der Leber, d. h. eine diffuse Hyperplasie des inter-

stitiellen Stützgewebes, welches zwischen sich erhaltene Pankreasläppchen und markige Granula fasste. Das Stützgewebe war, wie in der Leber, reichlich pigmentiert, ebenso die teilweise zerfallenen Pankreasläppchen und die Geschwulst-Granula.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber liess innerhalb der Geschwulstinfiltrate ein schwer zu entwirrendes Bild erkennen. Die feinen Schnitte wiesen zunächst ein alveoläres Gefüge auf: Ein netzförmiges Stroma erschien, welches Alveolen umschloss, deren Inhalt bei der Präparation grösstenteils ausfiel. Das Stroma erwies sich als ein fibrilläres von kleinzelligen Infiltraten wenig durchsetztes Bindegewebe, das seinem ganzen Aussehen nach als altes fertiges Bindegewebe bezeichnet werden musste. Das Bindegewebe war nun regelmässig der Sitz eines ausserordentlich reichlichen Pigments, welches eine gelbliche, gelbbraune, in unregelmässigen Körnchen und Schollen deponierte Masse darstellte. Das Pigment erschien zumeist intracellulär in rundlichen, langgestreckten, auch verzweigten Zellen, welche man in den Spalten des Bindegewebes antraf, ferner aber auch in den feinen Spindelzellen, welche als die sessilen Elemente des Bindegewebes zu betrachten waren. Nach Zerfall der übermässig pigmentierten Zellen wurde die Pigmentmasse vielfach frei. Das so beschaffene netzförmige Bindegewebe bildete die Umgrenzung von Alveolen der verschiedensten Grösse, die teils rundlich, teils langgestreckt oder ganz unregelmässig gestaltet erschienen. Der Inhalt der Alveolen war ein recht verschiedener und es bedurfte eines genauen Studiums und der Untersuchung sehr vieler Präparate, die den verschiedensten Stellen der Leber entnommen waren, um endlich einen klaren Einblick in die verwickelten Vorgänge, welche sich in der Leber abspielten, zu bekommen: Richtiges Lebergewebe, welches also die bekannte radiäre

balkenartige Struktur der normalen Leberläppchen aufgewiesen hätte, war nirgends zwischen den hyperplastischen Bindegewebsbalken zu erkennen. Was sich vorfand und an Lebergewebe einigermassen erinnerte, das war ein ganz unregelmässiges Balkenwerk aus verschieden grossen pigmentierten Leberzellen, ein Balkenwerk, welches von zartem Bindegewebe und engen Capillaren durchspannt wurde und in seiner ganzen Struktur an die Bilder erinnerte, welche man bei der Hypertrophie der Leber, z. B. bei der sogenannten multiplen knotigen Hyperplasie beobachtete. Wie also schon bei der makroskopischen Untersuchung vermutet wurde, war alles überhaupt noch vorhandene Lebergewebe im Zustand der Hypertrophie anzutreffen. Eine weitere Metamorphose, welche an den hyperplastischen Leberinseln hervortrat, war die Auflösung der ganzen Struktur in eine lose zusammengeworfene Masse polymorpher Leberzellen, innerhalb welcher jeder Zusammenschluss zu Balken aufgehoben wurde. Weiterhin trat eine sehr intensive Pigmentierung der ohne Ordnung zusammengehäuften Zellen hervor, welche Pigmentierung gewöhnlich sehr deutlich im Anschluss an eine in den Zellhaufen hinein erfolgte Hämorrhagie auftrat. Schliesslich zerfiel die ganze Masse unter fettiger Degeneration mehr und mehr. Die bisher beschriebenen Parenchyminseln fanden sich in der Regel sehr fest zwischen den Bindegewebsbalken eingeschlossen und stellen nichts anderes dar, als die dem Untergang geweihten, zwischen dem cirrhotischen Bindegewebe gleichsam erwürgten Reste des in allseitiger Hypertrophie begriffenen Lebergewebes. Neben solchen Inseln schloss das Stroma Hohlräume ein, deren Inhalt in der Regel bei der Präparation wie bemerkt ausfiel. Der Inhalt dieser Alveolen wird gebildet durch intensiv gefärbte polygonale Zellen der verschiedensten Grösse mit in der Regel bedeutend grossen

runden oder rundlich ovalen Kernen von Zellen, die auf den ersten Blick mächtig grossen Leberzellen gleichen. Die Zellen sind teilweise überaus gross, sehr protoplasmareich und enthalten die grösseren vielgestaltigen Protoplasmamassen mehrere Kerne, so dass oft syncitiumartige Zellbildung zur Beobachtung kam. Diese von den übrigen Parenchyminseln sich deutlich abhebenden Geschwulstinseln waren in ihrem Bestande offenbar nur von kurzer Dauer; denn allenthalben trat an ihnen eine weitgehende fettige Degeneration hervor, die schliesslich zu einer völligen Auflösung der Geschwulstzellenmasse führte. Die fettige Degeneration hatte etwas charakteristisches an sich, denn sie erinnerte an die Vorgänge bei der physiologischen Fettinfiltration der Leberzellen, es traten nämlich nicht nur kleine Fetttröpfchen in dem Protoplasma der Geschwulstzellen auf, sondern häufig grössere Fettkugeln, welche das Protoplasma gewöhnlich in der Mehrzahl einnahmen, so dass an den durch die Präparation entfetteten Geschwulstzellen ein wabenartig durchbrochenes Aussehen des Protoplasmas resultierte. Freilich war darin ein Unterschied gegen die blosse Fettinfiltration zu erkennen, dass mit zunehmender Fettaufnahme die Geschwulstzelle mehr und mehr ihr Funktionsvermögen verlor und abstarb.

Wenden wir uns nun zur mikroskopischen Untersuchung des Pankreas, so musste es auf den ersten Blick überraschen, dass die Schwellung des Organs nicht durch eine verbreitete Geschwulstentartung bewirkt war, sondern einer echten und rechten Hypertrophie des Organs, kombiniert mit einer kolossalen Cirrhose, ihre Entstehung verdankte. Die Prozesse waren in dieser letzteren Beziehung ähnlich wie in der Leber, d. h. ein netzförmiges durchweg intensiv pigmentiertes, bindegewebiges Balkenwerk durchzog das ganze Organ und zerlegte das Parenchym in verschieden grosse Inseln,

welche wiederum recht verschiedenen Anblick boten: An den Randabschnitten, wo die Cirrhose in das umliegende Bindegewebe übergriff, sah man deutlich eine typische Drüsenneubildung, welche richtige Acini und Membrana propria mit hübschen Cylinderzellenbelägen hervorbrachte, wobei die Cylinderzellen zarte Zymogenkörner aufwiesen. Hier war also eine typische Regeneration im Gange. Sobald das hyperplastische Bindegewebe aber die neugebildeten Drüsen erreicht, wird — ganz so wie in der Leber — der reguläre epitheliale Zusammenschluss der regenerativ gebildeten Epithelien aufgegeben und es entsteht ein Haufen lose zusammengeworfener sehr kleiner polymorpher Zellen mit kleinen runden Kernen und mässigem Protoplasmaanteil, welch' letzterer deutlich Zymogen-Körnung aufweist. In den älteren cirrhotischen Partien finden sich zwischen dem Bindegewebe lauter solche regellose Epithelzellenhaufen eingeschlossen, die sich allmählich -- ganz wie es für die Leber beschrieben wurde — mehr und mehr mit Pigment infiltrieren und schliesslich unter fettiger Degeneration zu Grunde gehen. Ich bemerke ausdrücklich, dass die Parenchyminseln im Pankreas durch die Beschaffenheit ihrer Zellen durchaus von den Parenchyminseln der Leber abweichen, und somit diese mit jenen und jene mit diesen nichts zu thun haben. Das erkennt man am besten an den Stellen, an welchen die carcinomatöse Entartung der Leber per continguitatem et continuitatem auf das Pankreas übergegriffen hatte. Hier waren die mächtig grossen Lebergeschwulstzellen mit den Pankreaszellen unter keinen Umständen zu verwechseln.

In den geschwellten Lymphdrüsen fand sich nichts Geschwulstmässiges, sondern eine Hämochromatose seltenster Intensität, welche in ihren feineren histologischen Details in der gleichzeitig erschienenen Disser-

tation von Appelbaum, Würzburg, S. S. 1900 eingehend beschrieben worden ist.

Somit hat die histologische Untersuchung ergeben, dass wir es mit einer interessanten und seltenen Form von pigmentierter Cirrhose der Leber und des Pankreas zu thun haben, mit einer Cirrhose von so diffuser Ausbreitung und von solchem Umfang, dass die Parenchyme der befallenen Organe den kolossal gesteigerten funktionellen Anforderungen nur durch eine allgemeine Hypertrophie, durch eine bis an die Grenze des Geschwulstmässigen reichende regenerative Neubildung einigermassen zu begegnen vermochten. Dabei war überaus klar in den beiden Organen zu verfolgen, wie die regenerative Anstrengung des Parenchyms von dem wuchernden Bindegewebe überholt und zu nichte gemacht wurde. Die typische Regeneration nahm unter diesen Einflüssen atypischen Charakter an, ohne dass sie, wenigstens im Pankreas, den Charakter des Geschwulstmässigen erreichte. In der Leber konkurrierte mit der regenerativen Neubildung eine echte medulläre carcinomatöse Wucherung des Lebergewebes, welche man freilich nach der Lage der Dinge durch weitere Wachstumsdegeneration aus der regenerativen Wucherung ableiten möchte. So plausibel dieser Gedanke ist, so wenig sichere Grundlagen liessen sich für denselben aus dem histologischen Befund gewinnen. Von besonderem Interesse war auch die allgemeine Hämochromatose in Pankreas und Leber, welche nicht nur das Bindegewebe, sondern auch das Parenchym ergriff, und welche in der ganz kolossalen Hämochromatose der Lymphdrüsen ihren Höhepunkt erreichte. Jedenfalls wirft unser Fall ein interessantes Schlaglicht auf die Beziehungen, welche zwischen der Cirrhose der drüsigen Organe und zwischen der Hypertrophie der adenomatösen Hyperplasie und endlich der carcinomatösen Entartung derselben zu bestehen scheinen.

Zum Schlusse erübrigt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Rindfleisch, den herzlichsten Dank für die gütige Ueberweisung des interessanten Themas auszusprechen. Herzlichen Dank spreche ich ebenfalls Herrn Privatdocenten Dr. Borst aus für die bereitwillige Anleitung und freundliche Unterstützung, die er mir bei der Bearbeitung meines Themas zu teil werden liess.

Litteratur:

Rindfleisch, Lehrbuch der pathol. Gewebelehre mit Einschluss der pathol. Anatomie.

Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anatomie.

Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathol. Anatomie.

Quincke-Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber.

Naunyn, Archiv für Anatomie und Physiologie 1866.

Siegenbeck van Henkelom, Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie Bd. XVI.

Schüppel, Pathol. Anatomie des Leberkrebses. v. Ziemssen's Handbuch Bd. VIII.

Perls, Histologie des Lebercarcinoms. Virchow's Archiv 1872 Bd. LVI.

Weigert, Ueber primäres Lebercarcinom. Virch. Arch. 1876 Bd. LXVII.

Fetzer, Beiträge zur Histogenese des Leberkrebses. Diss. Tübingen 1868.

Wulff, Der primäre Leberkrebs. Diss. Tübingen 1876.

Rohwedder, Der primäre Leberkrebs und sein Verhältnis zur Lebercirrhose. Diss. Kiel 1888.

Nölke, Ein Fall von primärem Leberkrebs. Diss. Kiel 1893/94.

Hölker, Ueber carcinomatöse Lebercirrhose. Diss. Freiburg 1897/98.

Lebenslauf.

Ich, Josef Runte, preuss. Staatsangehörigkeit bin geboren am 16. März 1875 zu Limburg (Lahn) als Sohn des Bergverwalters Anton Runte. Nach Besuch des Gymnasiums zu Hadamar, des Realprogymnasiums zu Limburg und des Gymnasiums zu Wiesbaden erwarb ich mir Ostern 1896 das Reifezeugnis in Wiesbaden und bezog im Oktober 1896 die Universität zu Würzburg. Hier studierte ich 9 Semester Medizin. Auch genügte ich hier im Winter-Semester 1898/99 als Einjährig-Freiwilliger meiner militär. Dienstpflicht. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg und wurde am 13. Juli 1901 als Arzt approbiert. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Privatdocenten Dr. Borst verfasst.